



Iron deposition in gastric black spots: Clinicopathological insights and NanoSuit-correlative light and electron microscopy analysis

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2025-05-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 杉浦, 喜一 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000404

博士（医学）杉浦 喜一

論文題目

Iron deposition in gastric black spots: Clinicopathological insights and NanoSuit-correlative light and electron microscopy analysis

（胃黒点における鉄沈着：臨床病理学的洞察とナノスーツ光相関電子顕微鏡法による解析）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

黒点は上部消化管内視鏡検査で胃体部や胃底部に観察される黒子状の所見であり、上部消化管内視鏡検査を施行された症例の 6.2%に認められ、ヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) 除菌治療後の患者に多く見られると報告されている。病理組織学的には拡張した胃底腺内に茶褐色物質の沈着が見られる。しかし詳細な患者背景については検討されておらず、その組成についても免疫組織化学的染色や偏光顕微鏡などにより精査されているが未知のままである。今回我々は *H. pylori* 感染状態や薬物歴などを含めた詳細な患者背景を分析するほか、ナノスーツ光相関電子顕微鏡 (NanoSuit-CLEM) と走査型電子顕微鏡 (SEM) -エネルギー分散型 X 線分光法 (EDS) を組み合わせた元素分析を行い、黒点の臨床病理学的背景を理解することを目的に検討を行った。

〔患者ならびに方法〕

2017年から2022年の間に浜松医科大学附属病院で上部消化管内視鏡検査を受けた成人患者 8,358 人を対象とし、術後胃及び観察不良症例は除外した。組入基準を満たした症例について、記録されたすべての内視鏡画像を解析し黒点の有無について検討した。患者背景について、年齢、投薬、血液検査、*H. pylori* 感染状況に関するデータは、医療記録からレトロスペクティブに収集した。黒点の有無について、内視鏡所見及び患者背景について単変量解析を行い、その結果を多変量モデルに導入し関連リスク因子を特定した。さらに、黒点が観察された症例の生検・手術標本についてヘマトキシリン・エオジン染色による病理組織学的解析を行い、胃腺管内に茶褐色物質を認める症例に関して SEM-EDS を併用した NanoSuit-CLEM 法を用いて検討を行った。EDS 分析は、黒点を伴う腺管、黒点を伴わない拡張した腺管、および正常粘膜に対して行った。検出された各元素の重量濃度は定量され、分析領域内の元素の相対濃度を示す重量% (wt%) を検討し、異なる領域間の wt% の比較分析を行った。本研究は、浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認を受け実施した（承認番号: 22-014、23-239）。

〔結果〕

観察不良の 794 例と胃切除後の 786 例を除外した 6,778 例が解析対象となり、482 例 (7.1%) に黒点を認めた。単変量解析および多変量解析を行い、リスク

因子を検討すると 70 歳以上 (OR 2.13; 95%CI 1.70-2.67)、proton pump inhibitor (PPI) (OR 2.15; 95%CI 1.74-2.66)、スタチン (OR 1.72; 95%CI 1.36-2.18)、コルチコステロイド (OR 2.13; 95%CI 1.53-2.96)、抗血小板薬 (OR 3.32; 95%CI 2.21-4.98)、抗凝固薬 (OR 2.48; 95%CI 1.84-3.35) が挙げられた。さらに、*H. pylori* の既往感染は黒点の顕著なリスク因子であったが (OR 2.79; 95%CI 2.21-3.53)、*H. pylori* の現感染は逆にリスクを減少させた (OR 0.15; 95%CI 0.06-0.36)。クレアチニン値の上昇 (>1.5 mg/dL) もリスク因子として挙げられた (OR 1.69; 95%CI 1.26-2.27)。内視鏡的に黒点を認めた症例のうち、病理組織学的に拡張した胃底腺内に茶褐色物質を認めた症例は 11 例であった。褐色沈着物を含む領域を NanoSuit-CLEM 法で調べると、SEM では全ての症例において粒状で明るいコントラスト領域として認められた。SEM-EDS による元素マッピングでは、これらの領域に鉄 (Fe) が存在し、黒点内の wt% はバックグラウンドと比較して有意に高く、黒点のない拡張腺管や正常粘膜では鉄は観察されなかった。

[考察]

本研究では、胃に黒点が存在する患者を包括的に解析し、*H. pylori* の感染が認められる場合には黒点が発生しにくいこと、黒点内に鉄が特異的に沈着することを証明した。我々の知る限り、これらの知見は初めて報告されたものであり、本症の理解に大きく貢献するものである。臨床病理学的解析の結果、*H. pylori* 除菌後の患者では 14.9% (1,455 例中 217 例) に認められたが、逆に *H. pylori* 現感染者の 0.8% (623 例中 5 例) にしか認められなかった。この関係は、黒点が *H. pylori* 炎症の臨床マーカーとして使用できる可能性を示唆している。黒点の病因は不明であったが、本研究により潜在的なメカニズムが明らかになった。第一に、胃底腺の拡張がその前駆症状であり、PPI 使用による高ガストリン血症によって引き起こされる可能性がある。この病態は、胃壁細胞の形態学的変化を誘発し、狭窄部での閉塞、流出抵抗の増大、ひいては胃底腺の嚢胞性拡張につながるという以前の報告に基づいている。同様に血清ガストリン濃度を上昇させることが知られているコルチコステロイドの投与と腎障害は、胃底腺の拡張に寄与する可能性がある。また、*H. pylori* 感染によって誘発されるプロテアーゼが胃粘液の分解と排出を促進し、嚢胞拡張を阻害し黒点のリスクが低下する可能性がある。その後 *H. pylori* 除菌が胃底腺機能を回復、胃酸分泌を亢進させ、胃底腺の拡張につながると考えられる。第二に、拡張した胃底腺に鉄沈着を来す。胃液中に鉄が存在することは以前より知られており、拡張した胃底腺内に胃液が長期間滞留することで、鉄濃度が増幅し、鉄が析出する可能性がある。また抗血栓薬の使用がリスク上昇に関わることから、拡張した胃底腺内での出血は鉄レベルをさらに上昇させ析出を来すと思われる。

[結論]

黒点の存在と *H. pylori* の活動性感染との間に負の相関がある。これまでの知

見と一致して、PPI と *H. pylori* 除菌歴がリスク因子として同定されたが、さらに抗血栓薬の使用も危険因子であることが明らかになった。SEM-EDS と組み合わせた NanoSuit-CLEM 法により、黒点内の鉄沈着を検出することに成功した。